

**LETNO POROČILO**  
**O REZULTATIH RAZISKOVALNEGA PROGRAMA**  
**V LETU 2010**

**A. PODATKI O RAZISKOVALNEM PROGRAMU**

**1. Osnovni podatki o raziskovalnem programu**

**2. Povzetek**

(Napišite kratek povzetek vsebine oziroma opisa raziskovalnega programa. Največ 3.000 znakov vključno s presledki (približno pol strani, velikosti pisave 11).

**SLO**

Programska skupina obsega veliko število raziskovalcev, ki raziskujejo številna področja mikrobiologije in imunologije. Različne raziskovalne sklope povezuje tema o proučevanju odnosov med povzročitelji bolezni in gostiteljem, načini prenosa, naravnimi življenjskimi krogi mikroorganizmov in dejavniki, ki vplivajo na nastanek in potek bolezni ter zdravljenje. V bakteriološkem sklopu proučujemo razširjenost in mehanizme odpornosti različnih bakterij na antibiotike, učinkovitost novih protimikrobnih spojin, virulentne dejavnike določenih bakterij in patogenezo okužb, ki jih povzročajo ter ustvarjamo nacionalno zbirko določenih vrst bakterij. V imunološkem sklopu ugotavljamo mehanizme spodbujanja imunskih celic, ki bi lahko v prihodnosti ponudili nov pristop k razjasnitvi in preprečevanju imunopatoloških posledic infekcije. V zadnjem času se pojavlja vse več dokazov, da je dolgotrajna in velika izpostavljenost mikrobom, med katerimi navajajo tudi glive, povezana s tveganjem za sarkoidozo. Ugotavljamo mehanizme, ki bakteriji *H. pylori* omogočijo preživetje v želodčni sluznici, kar je pomembno za oblikovanje novih terapevtskih pristopov. V virološkem sklopu na molekularno epidemiološkem nivoju raziskujemo virusne povzročitelje okužb dihal in novoporajajoče se enterične viruse v smislu novih spoznanj v patogenezi respiratornih bolezni in poznavanja kroženja enteričnih virusov v okolju. Določamo tudi zaporedja celotnega genoma genetsko najbolj raznolikih slovenskih izolatov virusa HPV in raziskujemo vlogo imunskih dejavnikov gostitelja v patogenezi virusnih hemoragičnih mrzlic. V sklopu zoonoze vpeljujemo nove diagnostične metode za odkrivanje novih zoonotičnih mikroorganizmov, preučujemo genetsko variabilnost že znanih zoonotičnih parazitov in virusov ter ugotavljamo biotske, abiotske in antropogene dejavnike, ki vplivajo na incidenco posameznih zoonoz v Sloveniji.

**ANG**

Research group is made of a large number of researchers who explore many areas of microbiology and immunology. Different areas of research all cover the relationship between pathogens and hosts, modes of transmission, natural life cycles of microorganisms and factors affecting the onset and course of disease and treatment. In the field of bacteriology research focuses on the bacterial prevalence determination, studying mechanisms of resistance of various bacteria to antibiotics, effectiveness of new antimicrobial compounds, bacterial virulence factors and pathogenesis of certain infections, and creation of a national database of bacteria. In the field of immunology mechanisms of activation of immune cells are researched; they could provide a new approach to clarifying and prevention of immunopathologic consequences of infections. Recently, more and more evidence exists that the long and intense exposure to microbes, including fungi, could also be related

to the risk of sarcoidosis. Mechanisms of *H.pylori* survival in gastric mucosa are researched, which is important for the development of new therapeutic approaches. In the field of virology viral causes of respiratory infections and emerging enteric viruses in the environment are being studied by molecular methods, which offer a new insight into the pathogenesis. Whole genome sequences of Slovenian genetically most diverse HPV isolates are determined and the role of host immune factors in the pathogenesis of viral hemorrhagic fever are being investigated. In the field of zoonoses new diagnostic methods for detection of new zoonotic microorganisms are introduced, studies of genetic variability of known zoonotic parasites and viruses are conducted, and biotic, abiotic and anthropogenic factors affecting the incidence of individual zoonotic agents in Slovenia are investigated.

### 3. Pomen raziskovalnih rezultatov programske skupine

Pomen raziskovalnih rezultatov za razvoj znanosti in za razvoj Slovenije bo objavljen na spletni strani: <http://sicris.izum.si>

#### 3.1. Pomen za razvoj znanosti

Največ 4.000 znakov vključno s presledki

##### SLO

**BAKTERIOLOŠKI SKLOP:** Nove protimikrobne spojine so nujne za zdravljenje vedno večjega števila bolnikov, ki imajo okužbe, povzročene z odpornimi bakterijami, saj je bilo v zadnjih letih sintetiziranih zelo malo novih antibiotikov. Z rezultati študije bomo prispevali podatke o odpornosti bakterij proti antibiotikom in njihovih mehanizmih. Ker so nekatere bakterije že odporne proti večini antibiotikov, se bomo vključili v odkrivanje novih protimikrobnih spojin. Rezultati raziskovalnega dela okužb sečil in urosepse prinašajo novo znanje o patogenezi. Pri imunsko dovzetnih bolnikih povzročajo urosepso v domačem okolju sevi *E. coli*, ki imajo veliko virulentnih dejavnikov, pri imunsko oslabljenih bolnikih in v bolnišničnem okolju pa tudi sevi z manj virulentnimi dejavniki. Pri bakterijah, ki povzročajo te okužbe, se povečuje delež odpornih proti antibiotikom. Dejavniki virulence bi lahko bili tarče pri izdelavi cepiv. Pri bakteriji *Chlamydia trachomatis* želimo ustvariti zbirko slovenskih genotipov, kar nam omogoča primerjavo z ostalo Evropo in svetom. Sevi borelij in leptospir, ki jih preučujemo v raziskavi in so del nacionalne zbirke, predstavljajo osnovo za analizo raznolikosti vrst, ugotavljanje dejavnikov pomembnih za razlikovanje patogenih od nepatogenih vrst ter spremljanje epidemioloških kazalcev.

**IMUNOLOŠKI SKLOP:** Z natančnim poznavanjem mehanizmov spodbujanja celic T pomagalk z DC, ki usmerjajo njihovo diferenciacijo v podvrste Th1, Th2 in T<sub>reg</sub>, bi lahko v prihodnosti ponudili nov pristop k razjasnitvi in preprečevanju imunopatoloških posledic infekcije. V zadnjem času se pojavlja vse več dokazov, da je dolgotrajna in velika izpostavljenost mikrobom, med katerimi navajajo tudi glive, povezana s tveganjem za sarkoidozo. Spremenjeno razmerje primarnih vnetnih citokinov pri izpostavitvi imunskih celic tako sestavinam bakterij kot tudi gliv je lahko povezano s patogenezo nekaterih pljučnih bolezni kot je sarkoidoza.

**VIROLOŠKI SKLOP:** Rezultati raziskav virusnih povzročiteljev okužb dihal bodo omogočili povsem nov vpogled v epidemiologijo okužb dihal. Predvidevamo, da bodo zbrani podatki omogočili nova spoznanja v patogenezi bolezni, ki so povezane z okužbami dihal npr. astme. Z zbiranjem ključnih molekularnih in

epidemioloških podatkov novoporajajočih se enteričnih virusov bi lahko natančneje opredelili pomen vodnih virov pri kroženju nekaterih enteričnih virusov v okolju. Z določanjem nukleotidnega zaporedja slovenskih izolatov HPV in določanje nukleotidnega zaporedja celotnega genoma genetsko najbolj raznolikih izolatov bomo najverjetneje opredelili najmanj en novi genotip HPV. Rezultati preučevanja vloge citokinov v patogenezi virusnih hemoragičnih mrzlic bodo prispevali k boljšemu razumevanju patogeneze proučevanih virusnih hemoragičnih mrzlic in s tem k izboljšanju terapije in morebitnemu preprečevanju bolezni.

SKLOP ZOONOZE: Raziskovalni rezultati bodo osnova za vpeljavo oz. izboljšavo določenih metod za diagnostiko zoonoz in bodo dovoljevali odkrivanje morebitnih novih genotipov mikroorganizmov razširjenih v Sloveniji. Razvite metode bodo uporabne tudi v inštitucijah po Evropi ali drugod po svetu. Na osnovi pridobljenih rezultatov o genetski variabilnosti in drugih socialno-ekonomskih podatkih bomo prispevali k pripravi novih napovednih modelih o razširjanju obstoječih ali novih zoonoz v Sloveniji in v Evropi.

## **ANG**

Part I: BACTERIOLOGY: Synthesis of new antibiotics has been limited in the past years and therefore new antimicrobial compounds are necessary for treatments of increasing numbers of patients with infections caused by resistant bacteria. The results of our study will contribute valuable data on the resistance of bacteria to antibiotics and the mechanisms of antimicrobial resistance. Because many bacteria are resistant to most of the antibiotics, we will collaborate in the efforts in discovery of new antimicrobial compounds. Results of our research in the area of urinary infections and urosepsis bring new knowledge on pathogenesis. While in immunocompromised patients in domestic environment the major cause of urosepsis in are strains of E. coli, with many virulence factors, in hospitalized immunocompromised patients even E.coli without many virulence factors can cause urosepsis. These bacteria are increasingly resistant to antibiotics. Virulence factors could be targets for vaccine development. We are striving to form a collection of Slovenian genotypes of Chlamydia trachomatis, which would enable us to make a comparison to the rest of Europe and the world. Strains of borrelia and leptospira, that are subjects of our research are part of the national collection and represent the basis for species diversity studies, studies on pathogenic and nonpathogenic species specific factors and epidemiological tracking.

Part II: IMMUNOLOGY: With accurate knowledge on DC stimulation of T helper cell differentiation to Th1, Th2 and Treg subspecies, new approaches to clarification and prevention of immunopathogenic consequences of infection could be attempted. Lately there have been indications that prolonged and excessive exposure to microbes, including fungi could be a significant risk factor for sarcoidosis. Alternations in inflammatory cytokine ratios after exposure of immune cells to bacterial particles and fungi, can be related to the pathogenesis of some lung disease like sarcoidosis.

Part III: VIROLOGY: Research on viruses that cause infections of the respiratory tract will enable a brand new insight into the epidemiology of Respiratory disease. We assume that collected data will allow brand new comprehension of the pathogenesis of disease connected with respiratory infections, for example asthma. Aggregation of key epidemiological and molecular data on emerging enteric viruses could warrant a better understanding of water sources in enteric virus circulation in the environment. Determination of nucleotide sequences of Slovenian isolates of HPV and sequencing of the whole genome of various isolates will probably lead to identification of new HPV genotypes. Results of cytokine studies in the pathogenesis of viral hemorrhagic fevers will contribute to better understanding

of the pathogenesis of hemorrhagic fevers and consequently lead to improvement of therapies and perhaps even disease prevention.

Part IV: ZONOSSES: Research results will be the basis of introduction of new methods and improvement of existing zoonoses diagnosis and will allow detection of possible new genotypes of microorganism present in Slovenia. Newly developed methods will be useful for several institutions in Europe and in the world. New results and data on genetic variability and socio-economic data will contribute to preparation of models on existing and emerging zoonoses in Slovenia and Europe.

### 3.2. Pomen za razvoj Slovenije

[Največ 4.000 znakov vključno s presledki. Opišite tudi morebiten vpliv na gospodarstvo in okolje](#)

#### SLO

**BAKTERIOLOŠKI SKLOP:** Spremljanje odpornosti bakterij na nivoju Slovenije je zelo pomembno za področje zdravljenja in preprečevanja infekcijskih bolezni. Rezultati omogočajo načrtovanje empirične in usmerjene terapije bakterijskih okužb. Kažejo potrebo po uvedbi oz. poostitvi ukrepov za preprečevanje prenosa povzročiteljev okužb. Omogočajo smiselno rabo antibiotikov in dajejo osnove za regulacijo dostopnosti uporabnikov do različnih protimikrobnih zdravil. Tipizacija bakterij nam omogoča odkrivati razširjenost klonov, nove klone z novimi lastnostmi, in primerjati širjenje klonov v državi in med državami, ter omogoča pravilno načrtovati in izvajati ukrepe za preprečevanje prenosa okužb. Rezultati tipizacije kažejo, da so sevi MSSA bolj genetsko heterogeni kot MRSA, da so nekateri sevi bolj virulentni in epidemični, saj se pojavljajo na celotnem območju Slovenije, in da se v sosednjih državah pri MRSA pogosteje pojavljajo isti tipi, kot pri nas, kar govori za čezmejni prenos. Rezultati tipizacije bakterije *Klebsiella pneumoniae* ESBL v slovenskih bolnišnicah kažejo, da gre za obstoj več klonov in tudi epidemično širjenje klonov v in med bolnišnicami.

**IMUNOLOŠKI SKLOP:** Poznavanje mehanizmov, ki bakteriji *H. pylori* omogočijo preživetje v želodčni sluznici, je pomembno za oblikovanje novih terapevtskih pristopov. Naše ugotovitve o vplivu glivnih sestavin iz organskega prahu na imunski sistem bodo osvetlile pomen obremenjenosti bivalnega okolja z glivami. Po drugi strani pa ima nadzorovano gojenje nekaterih gliv, bogatih z aktivnimi polisaharidi, v bioreaktorjih, in njihova uporaba kot prehransko dopolnilo, lahko velik pomen za biotehnološko dejavnost v Sloveniji.

**VIROLOŠKI SKLOP:** Rezultati raziskav virusnih povzročiteljev okužb dihal omogočajo strokovno in ekonomsko optimiziranje virusne diagnostike, pravilno interpretacijo laboratorijskih izvidov in pregled nad epidemiološko situacijo v Sloveniji, ki je lahko podlaga za učinkovite preprečevalne ukrepe. Določili bomo pomen vodnih virov pri kroženju različnih enteričnih virusov v naravi in ugotavljali vpliv onesnaženih voda na zdravje in kakovost življenja ljudi, s čimer bomo dosegli večjo osveščenost ljudi o pomenu enteričnih virusov v hrani in vodi in njihovem vplivu na zdravje. Z molekularno opredelitvijo manjših epidemij povzročenih s parenteralno prenosljivimi virusi ter z razjasnitvijo vzrokov naraščanja odpornosti na protivirusna zdravila bomo pomembno prispevali k razreševanju številnih problemov v zvezi s preprečevanjem pojavljanja in širjenja parenteralno prenosljivih virusnih okužb v Sloveniji.

SKLOP ZOONOZE: Rezultati raziskav bodo dovoljevali poznavanje biologije določenih zoonotskih agensov, njihovo ekologijo, epidemiologijo in njih pogostnost v določenih regijah Slovenije. Ti podatki so v pomoč raznim službam javnega zdravstva, ki skrbijo za preprečevanje in nadzor nad širjenjem nalezljivih bolezni pri nas. Le na osnovi pravilne in učinkovite diagnostike različnih zoonotskih agensov lahko učinkovito sodelujemo z Ministrstvom za obrambo (MORS) in nudimo strokovno svetovanje in ukrepanje v primeru napada z orožji ali sredstvi za množično uničevanje. Z nacionalno zbirko izolatov posameznih zoonotskih agensov, ki krožijo v Sloveniji, bomo prispevali k večjemu vedenju o razširjenosti in pogostnosti teh agensov in njihovih različic v Sloveniji.

## **ANG**

Part I: BACTERIOLOGY: Monitoring of bacterial resistance in Slovenia is very important for treatment and prevention of infectious diseases. The results enable the design of focused of empirical therapy in bacterial infections and the need for introduction and intensification of measures for prevention of infectious agent transmission. Studies allow reasonable use of antibiotics and are rudimentary for regulation of user access to various antimicrobial agents. Bacterial typing allows us to determinate prevalence of clones, recognition of new clones with novel properties, a comparison of spread of clones in the country and between countries, and enables a proper design and implementation of measures to prevent transmission of infections. MSSA typing results suggest that MSSA strains are genetically more heterogeneous than MRSA. Some strains are more virulent and epidemic, as they occur throughout the territory of Slovenia. Typing results also show that neighboring countries harbor the same most prevalent specific MRSA types as Slovenia, which shows cross-border movement. The results of typing ESBL Klebsiella pneumoniae bacteria in Slovenian hospitals shows several clones which spread epidemically within and between hospitals.

Part II: IMMUNOLOGY: Understanding of mechanisms which are used for survival in gastric mucosa by the bacterium H. pylori is important for development of new therapeutic approaches. Our findings on the effects of fungal components in the organic dust on the immune system will shed light on the importance of the fungi burden in the living environment. On the other hand, the controlled cultivation of certain fungi, rich in active polysaccharides in bioreactors, and their use as a dietary supplement, may be of great importance for biotechnology activity in Slovenia.

Part III: VIROLOGY: Research results of viral respiratory infections provide technical and economic optimization of viral diagnosis, the correct interpretation of laboratory results and review of the epidemiological situation in Slovenia, which is the basis for effective preventive measures. We will determine the importance of water resources in the exchange of different enteric viruses in nature and the influence of polluted water on health and quality of life, so that we achieve greater awareness of the importance of enteric viruses in food and water and their impact on health. The molecular definition of small epidemics caused by parenteral transmitted viruses, and by clarifying the causes of rising resistance to antiviral drugs will significantly contribute to solving many problems related to the prevention of the occurrence and spread of parenteral transmitted viral infections in Slovenia.

Part IV: ZOONOSES: Research results will increase knowledge of the biology of certain zoonotic agents, their ecology, epidemiology and their frequency in certain regions of Slovenia. These data are in essential to various departments of public health, responsible for prevention and control of spread of infectious diseases in our country. Collaboration with the Ministry of Defence (MORS) is possible,

only on the basis of exact and effective diagnosis of various zoonotic agents. Effective, exact and up to date methodology and data enable us to offer professional advice and action in the event of an attack with weapons or agents for mass destruction. National database of individual zoonotic agents isolates circulating in Slovenia, will contribute to greater knowledge on the prevalence and distribution of these agents and their variations in Slovenia.

## **B. REZULTATI IN DOSEŽKI RAZISKOVALNEGA PROGRAMA**

### **4. Poročilo o realizaciji programa raziskovalnega programa**

Napišite kratko vsebinsko poročilo, kjer boste predstavili raziskovalno hipotezo in opis raziskovanja. Navedite ključne ugotovitve, znanstvena spoznanja ter rezultate in učinke raziskovalnega programa. Največ 21.000 znakov vključno s presledki (približno tri in pol strani, velikosti pisave 11).

**BAKTERIOLOŠKI SKLOP:** Nove protimikrobne spojine so nujne za zdravljenje vedno večjega števila bolnikov, ki imajo okužbe, povzročene z odpornimi bakterijami, saj je bilo v zadnjih letih sintetiziranih zelo malo novih antibiotikov. Z rezultati študije bomo prispevali podatke o odpornosti bakterij proti antibiotikom in njihovih mehanizmih. V letu 2010 smo v sodelovanju s Fakulteto za farmacijo, kjer so sintetizirali nove protimikrobne spojine, ugotavljali občutljivost bakterij za te spojine, tudi takih, ki so odporne proti dosedanjim antibiotikom. Raziskovali smo občutljivost bakterij za inhibitorje MurD ligaze in s tem sinteze peptidoglikana po Gramu pozitivnih bakterij. Nekatere od preiskovanih spojin so pokazale aktivnost proti bakterijam *Staphylococcus aureus* (občutljivim za meticilin in tudi odpornim proti meticilinu-MRSA), in *Enterococcus faecalis* in *faecium* (občutljivim za vankomicin in tudi odpornim proti vankomicinu-VRE).

V in vitro pogojih smo ugotavljali in primerjali protibakterijsko učinkovitost dveh lokalnih anestetikov lidokaina in artikaina, ki se največkrat uporabljata v zobozdravstvu proti osnovnim po Gramu negativnim in po Gramu pozitivnim bakterijskim vrstam in bakterijskim vrstam, ki najpogosteje zapletejo zdravljenje boleznih koreninskega kanala. Ugotovili smo, da imajo komercialni pripravki lokalnih anestetikov boljši protibakterijski učinek kot pripravljene raztopine anestetikov in da je protibakterijski učinek artikaina na testirane bakterijske seve boljši kot učinek lidokaina. Z rezultati raziskave smo potrdili baktericidni potencial lokalnih anestetikov, ki bi ga bilo mogoče uporabiti tudi v kliničnih postopkih in opozorili na utemeljenost nadaljnjih raziskav baktericidne učinkovitosti lokalnih anestetikov na modelu biofilma ter v naslednji stopnji tudi predkliničnega pilotnega testiranja v zobozdravstvu.

Tipizacija bakterij omogoča odkrivati razširjenost klonov, nove klone z novimi lastnostmi, in primerjati širjenje klonov v državi in med državami, ter omogoča pravilno načrtovati in izvajati ukrepe za preprečevanje prenosa okužb. S tipizacijo smo ugotavljali katerim klonom pripadajo sevi bakterije *S. aureus* iz hemokultur 30 bolnikov s spondilodiscitisom. Dokazali smo veliko genetsko heterogenost, saj je 30 izolatov spadalo v 20 spa tipov, večkrat so se pojavili spa tipi t091, t015, t005 in drugi. S tipizacijo spa smo ugotavljali število in frekvenco posameznih klonov med izolati *S. aureus* iz hemokultur na slovenskem nivoju v polletnem obdobju. V našem prostoru je bila med za meticilin občutljivimi *S. aureus* velika genetska heterogenost, saj je 45 izolatov spadalo v 29 spa tipov, večkrat se je pojavil spa tip t091, v sedmih bolnišnicah od 15 sodelujočih po vsej Sloveniji (pogost tudi v Avstriji, na Madžarskem, Nizozemskem). Če upoštevamo vse okužbe s *S. aureus*, je ta spa tip na 7. mestu po pogostnosti. Večkrat so se pojavili še t015, t005, t026, t116. Izolati MRSA so bili bolj

homogeni, saj je vseh 9 izolatov spadalo v spa tipe t041 (7 izolatov, pogost tudi v Italiji, Avstriji in na Hrvaškem), t001, in t003 (pogosta tudi v Avstriji in na Češkem).

V letu 2010 smo retrospektivno zbrali podatke o odpornosti izolatov MRSA proti indikatorskim antibiotikom. Izolate smo osamili iz nadzornih kužnin in tako zbrali 69 izolatov z različnimi odpornostnimi profili. Z molekularno analizo izolatov smo potrdili, da izolati z različnim odpornostnim profilom lahko pripadajo enakim klonalnim skupinam. Primerjali smo štiri molekularne tipizacijske metode (i) MLVA (ang. Multiple locus variable numbers of tandem repeat (VNTR) analysis), ki temelji na metodi multipleks verižne reakcije s polimerazo (multipleks PCR), (ii) MLST (ang. Multilocus sequence typing), ki temelji na določitvi sekvence notranjih fragmentov velikosti 450 bp sedmih »housekeeping« genov, (iii) določanje stafilokoknega kasetnega kromosoma (SCCmec), ki temelji na metodi multipleks PCR in (iv) avtomatizirani sistem DiversiLab (bioMérieux, Marcy-l'Etoile, Francija), ki temelji na metodi rep-PCR. Določili smo 17 različnih MLVA tipov. Ugotovili smo, da so metode primerljive. Največjo raznolikost izolatov smo določili s sistemom DiversiLab, nekoliko manjšo z metodo MLVA, in najmanjšo z metodo MLST. Pri izbiri tipizacijske metode je pomemben namen uporabe posamezne metode. Za globalno analizo izolatov je primernejša metoda MLST in SCCmec, medtem ko je za analizo lokalnega izbruha primernejša metoda MLVA ali avtomatiziran sistem DiversiLab.

V nadaljni raziskavi smo želeli določiti kako široko je časovno obdobje, v katerem lahko s hitrimi molekularnimi testi za dokazovanje MRSA neposredno iz nadzornih kužnin še zaznamo prisotnost DNK MRSA pri bolnikih z negativnim rezultatom kulture, ki so bili kolonizirani ali okuženi z MRSA v preteklosti. Rezultati prve raziskave so pokazali, da PCR v realnem času zazna prisotnost DNK MRSA do šest mesecev po uspešni eradikaciji bakterije. V drugi raziskavi smo ugotovili, da je občutljivost LightCycler® MRSA Advanced testa 94,6 %, specifičnost pa nižja (89,3 %). Občutljivost BD GeneOhm™ MRSA testa je bila 96,4 %, specifičnost pa 92,9 %. Molekularni presejalni testi za dokaz nosilstva MRSA neposredno iz kužnin so učinkoviti predvsem zaradi visoke negativne napovedne vrednosti (NNV), ki nam omogoča hitro selekcijo bolnikov, pri katerih niso potrebni izolacijski ukrepi. Na osnovi rezultatov naših raziskav odsvetujemo molekularno presejalno testiranje na prisotnost MRSA pri bolnikih, ki so imeli v zadnjih šestih mesecih pozitiven rezultat kulture, zaradi možnih lažno pozitivnih rezultatov, oziroma v teh primerih priporočamo potrditev pozitivnega rezultata molekularnega testa s kultivacijo ali dodatno molekularno testiranje.

S sekvenčno analizo želimo tipizirati izolate bakterije *Chlamydia trachomatis* in s tem ustvariti zbirko genotipov, ki krožijo v slovenskem prostoru. V letu 2010 smo izdelali protokole za izvedbo pirosekveniranja izbranih izolatov bakterije *Chlamydia trachomatis* iz različnih kužnin bolnikov. Uvedli smo identifikacijo genotipa bakterije *Chlamydia trachomatis* s pirosekveniranjem odsekov dveh variabilnih regij gena *ompA* in z uporabo genskih knjižnic. V 2010 smo metodo pirosekveniranja najprej validirali z znanimi genotipi *C. trachomatis*, in sicer z enajstimi-standardnimi sevi *C. trachomatis* D-K, L1-L3 in s 40-timi izolati *C. trachomatis*, ki smo jih tudi sekvenirali s klasično metodo po Sangerju. Za variabilni regiji VD-1 in VD-4 smo z metodo pirosekveniranja dobili 100% ujemanje rezultatov, ki smo jih pridobili s klasičnim sekveniranjem. Prav tako smo uspešno pirosekvenirali in določili genotip še pri 183 izolatih *C. trachomatis*, kjer smo najpogosteje dokazali genotip E.

**IMUNOLOŠKI SKLOP:** Pri obrambi imunski sistem sprejme različne signale in se odzove na način, primeren nevarnosti, ki ogroža organizem. Prirojena imunost ima pomembno vlogo pri eradikaciji *H. pylori*, vendar pa mehanizem, s katerim APC prepoznajo *H. pylori*, še ni povsem razjasnjen. Dendritične celice (DC) smo stimulirali z različnimi sevi živih in sonificiranih bakterij *H. pylori*.

Ugotovili smo, da žive bakterije *H. pylori* močnejše stimulirajo DC in dokazali tudi povečano izločanje vnetnih citokinov IL-8, IL-6 in TNF v primerjavi s sonificiranimi bakterijami. Inhibicija DC z polymixinom B je povzročila nižjo izločanje IL-8, IL-6 in IL-1b v primerjavi s stimulacijo z živimi bakterijami *H. pylori*. Vendar pa so inhibirane DC izražale več TLR-2 in TLR-4. DC smo stimulirali tudi s skupino sevov *H. pylori*, izoliranih iz želodčne sluznice bolnikov, ki so po antibiotični terapiji uspešno odstranili bakterijo in drugo skupino sevov *H. pylori*, izoliranih iz bolnikov z neuspešno eradikacijo. Sevi bolnikov z uspešno eradikacijo so pri stimulaciji DC povečali izločanje IL-8 in izražanje HLA-DR, CD86 ter TLR-2 v primerjavi s sevi bolnikov z neuspešno eradikacijo, pač pa so sevi te druge skupine zvečali sintezo IL-10.

Spremenjeno razmerje primarnih vnetnih citokinov pri izpostavitvi imunskih celic tako sestavinam bakterij kot tudi gliv je lahko povezano s patogenezo nekaterih pljučnih boleznih kot je npr. sarkoidoza. Ugotovili smo, da je bil in vitro vnetni citokinski odziv (TNF, IL-6, IL-10 in IL-12) mononuklearnih celic (MNC) bolnikov s sarkoidozo po spodbujanju z agensi iz celične stene gliv (ACSG) statistično značilno močnejši v primerjavi z vnetnim citokinskim odzivom zdravih oseb. Pri sočasni stimulaciji MNC s topnim beta-glukanom in LPS smo dokazali statistično značilno povečano sintezo TNF in značilno manjšo sintezo IL-6 v obeh skupinah. Netopni beta-glukan in hitosan sta skupaj z LPS v obeh skupinah statistično značilno zmanjšala sintezo vseh citokinov. Statistično značilno manjšo inhibicijo sinteze IL-6 in IL-10 smo, v primerjavi z zdravimi osebami, dokazali pri bolnikih s sarkoidozo, po spodbujanju MNC s hitosanom in LPS. S citokinskimi odzivi humanih MNC na polisaharide, ekstrahirane iz micelija in iz tekočega gojišča v katerem smo gojili gobo *Ganoderma lucidum*, smo ugotovili, da polisaharidi iz micelija močnejše inducirajo sintezo TNF, medtem ko imajo polisaharidi iz gojišča večji vpliv na citokine iz aktiviranih limfocitov, poleg tega pa spodbujajo Th1 odziv.

Preučevali smo tudi vpliv humanega interferona- $\alpha$  in izpirka holocenskega peska na neoplastične celice in vitro. O Holocen zajema časovno obdobje med 9560-9300 p.n.st. V tem času pride do nanosa velikih količin holocenskih mineralov. Če jih zmeljemo pride do nastanka holocenskega peska, ki ima nenavadne biološke/mikrobiološke lastnosti. V opravljenih poskusih smo uporabili 2 vzorca izpirka holocenskega peska in dve vrsti interferona: HuIFN- $\alpha$ N3 in rHuIFN- $\alpha$  po 1000 I.U./ml. Preučevali smo vpliv interfeonov in izpirkov (PBS in monoetilen glikolnega) holocenskega peska na rast celic CaCo-2. Ta dva smo pripravili tako, da smo k 10 g holocenskega peska dodali 100 ml PBS oz. monoetilen glikola. Naslednji dan smo pesek centrifugirali in supernatant odstranili. Filtrirali smo ga skozi 0,2  $\mu$ m filter. Na celice smo delovali z: HuIFN – AlfaN3 (1000 I.U./ml), rHuIFN-Alfa, PBS izpirkom holocenskega peska, monoetilenglikolnim izpirkom holocenskega peska ter kombinacije med njimi v razmerjih 1:1, 1:2 in 2:1. Kot negativno kontrolo smo uporabili netransformirane celice WISH. Uporabili smo test 50% inhibicije rasti celic. Ugotovili smo: (1) Izpirki holocenskega peska kaže AP (antiproliferativno) delovanje proti celicam CaCo-2, ne pa tudi proti celicam WISH. (2) AP učinek monoetilen glikolnega izpirka je bil močnejši od PBS (3) Z dodatkom HuIFN-Alfa N3 pride do povečanja AP aktivnosti do 4x na CaCo-2 celice (4) Takega povečanja ne moremo doseči z uporabo rHuIFN-Alfa (5) Za optimizacijo AP delovanja so potrebni različni podtipi HuIFN-AlfaN3.

**VIROLOŠKI SKLOP:** Raziskave na področju respiratornih virusov so potekale skladno s prijavljenim programom. Raziskave so dokazale, da je bokavirus pomemben patogen, predvsem za otroke med 1. in 2. letom starosti. Na osnovi rezultatov naših raziskav se teža bolezni ne razlikuje bistveno od okužb z respiratornim sincicijskim virusom in humanim metapneumovirusom. Za dokazovanje bokavirusa smo razvili kvantitativno molekularno metodo, ki omogoča natančno diagnostiko okužb s tem virusom. Z zbranimi podatki naše raziskave in najnovejšimi molekularnimi testi bomo v Sloveniji razvili široko



diagnostiko okužb z respiratornimi virusi. Sodobno razvita diagnostika virusnih respiratornih okužb ima velik javno zdravstveni pomen. Pravilna in pravočasna potrditev virusnega povzročitelja okužb dihal omogoča pravočasno zdravljenje s protivirusnimi zdravili (npr. pri okužbah virusom infleunce A), zmanjšuje uporabo antibiotikov in omogoča izolacijo bolnikov za čas kužnosti.

Pri raziskovanju ključnih molekularnih in epidemioloških podatkov novoporajajočih se enteričnih virusov v vodnih virih in v okolju, smo določali enterične viruse v površinski vodi in podtalni vodi individualnih zajetij. Ugotovili smo, da so predvsem površinske vode lahko pomemben vir okužb. Večina sevov enteričnih virusov, ki smo jih določili v okoljskih vzorcih je na podlagi molekularnih analiz podobna tistim, določenim v kliničnih vzorcih. Dinamika pojavljanja enteričnih virusov v površinskih vodah ter molekularna analiza določenih sevov nakazuje, da je kontaminacija površinskih vod odraz pojavljanja enteričnih virusov pri ljudeh. V manjši meri se pojavljajo še živalski sevi. Eden od pomembnejših zoonotskih patogenov, ki smo ga dokazali v vzorcih površinskih vod je tudi virus hepatitisa E. Ob retrospektivni analizi vzorcev prašičjih iztrebkov smo ugotovili, da je največji delež prašičev, ki izločajo virus hepatitisa E pri odstavljenih in da v Sloveniji kroži genotip 3. Ta se genetsko razlikuje od ostalih doslej opisanih predstavnikov v tej genotipski skupini in predstavlja novo genetsko linijo. V Sloveniji smo prvič pregledali površinske in podtalne vodne vire na enterične viruse in presenetljivo ugotovili relativno visoko stopnjo kontaminacije. Rezultate naše raziskave smo predstavili tudi strokovni javnosti v Sloveniji, ki je pristojna za sprejemanje ustreznih ukrepov pri preprečevanju okužb z vodo in hrano. Predstavili smo tudi predlagano metodo za testiranje pitnih vod na enterične viruse, s katero bi lahko na hiter način ugotovili morebitno kontaminacijo pitnih vod z enteričnimi virusi in s tem preprečili morebitne okužbe.

Z določanjem nukleotidnega zaporedja slovenskih izolatov HPV in določanjem nukleotidnega zaporedja celotnega genoma genetsko najbolj raznolikih izolatov smo v minulem letu določili celotno nukleotidno zaporedje treh novih genotipov HPV ter pripravili klone celotnega genoma, kot določajo pravila za priznanje novih genotipov HPV. Te so uspešno potrdili v referenčnem centru za papilomaviruse v Heidelbergu (Nemčija), njihova uradna imena so HPV-125, HPV-150 in HPV-151. Razvili smo tudi tri tipsko specifične PCR teste v realnem času, ki temeljijo na osnovi univerzalnih hidroliznih prob. S temi testi smo ugotavljali klinični pomen treh novih genotipov HPV. Prav tako smo v letu 2010 dokončali sistematično opredelitev podtipskih različic petih pomembnih nizkorizičnih genotipov HPV: HPV-11, HPV-40, HPV-42, HPV-43 in HPV-44/55. Raziskave so bile narejene na doslej največjem številu izolatov HPV-11 in ugotovili smo, da obstaja vsaj 23 različic HPV-11. Podobno kot pri HPV-6 smo tudi pri HPV-11 ugotovili, da lahko izolate na podlagi značilnih genetskih zapisov, ki se nahajajo v vseh genomskih regijah z izjemo E5b, razdelimo na prototipsko in ne-prototipsko skupino. Pri 10 izolatih HPV-11, ki so predstavljali najbolj raznolike podtipske različice HPV-11, smo genetsko raznolikost ugotavljali z molekularno analizo celotnega virusnega genoma. Prvi smo ugotavljali genetsko raznolikost HPV-40, HPV-42 in HPV-43 v 3 genomskih področjih. Pri HPV-40 smo opredelili 9 podtipskih različic, pri HPV-42 smo skupno opredelili kar 30 podtipskih različic in pri HPV-43 smo opredelili 3 podtipske različice. Ugotavljali smo tudi genetsko raznolikost HPV-44/55 v 3 genomskih področjih, kar je doslej največji obseg preiskovanega genomskega področja HPV-44/55. Ugotovili smo obstoj 8 različic HPV-44 in 11 različic HPV-55.

Pri proučevanju vloge imunskih dejavnikov gostitelja v patogenezi virusnih hemoragičnih mrzlic smo v pretekli raziskavi pri bolnikih s krimsko-kongoško hemoragično mrzlico (KKHM) s Kosova dokazali, da so višje koncentracije nekaterih citokinov (IL-10, INF- $\gamma$  in TNF- $\alpha$ ) v serumih bolnikov povezane s težjim potekom bolezni. V nadaljevanju raziskav imunopatogeneze hemoragičnih mrzlic smo želeli podobne hipoteze preveriti tudi pri slovenskih bolnikih s hemoragično mrzlico z renalnim sindromom (HMRS).

V to retrospektivno študijo smo vključili 113 bolnikov s HMRS, 52 bolnikov okuženih z virusom Dobrava (DOB) in 61 bolnikov okuženih z virusom Puumala (PUU), ki so bili med leti 1988 in 2007 zdravljeni v Sloveniji. Pri bolnikih okuženih z virusom DOB smo dokazali, da so višje koncentracije citokinov IL-10, INF- $\gamma$  in TNF- $\alpha$  povezane s težjim potekom bolezni. Pri bolnikih okuženih z virusom PUU pa razlik v koncentracijah serumskih citokinov glede na različen potek bolezni, nismo opazili. Ker je na podlagi vrednosti, pridobljenih v enem samem akutnem vzorcu bolnikovega seruma, težko sklepati o dejanski vlogi posameznih faktorjev (protiteles, citokinov, virusnega bremena) v patogenezi bolnikov, smo v letih 2009 in 2010 v sodelovanju s slovenskimi klinikami začeli z zbiranjem dnevnih vzorcev krvi pri bolnikih s HMRS v času njihove hospitalizacije. Na ta način želimo spremljati dinamiko različnih parametrov in s tem pridobiti podrobnejše informacije o naravi vpletenosti imunskih dejavnikov in virusnega bremena v patogenezo HMRS.

**SKLOP ZOONOZE:** V sklopu zoonoze vpeljujemo nove diagnostične metode za odkrivanje novih zoonotičnih mikroorganizmov in preučujemo genetsko variabilnost že znanih zoonotičnih parazitov. V letu 2010 smo z molekularno biološko metodo (multilokusna genotipizacija) pričeli z genetskim opredeljevanjem izolatov praživali *Toxoplasma gondii* pri ljudeh s toksoplazmozo v Sloveniji. Z omenjeno raziskavo želimo proučiti ali obstaja povezava med genotipom toksoplazme in klinično sliko, ki jo slovenski bolniki razvijajo ob okužbi s tem parazitom. Na ta način bomo podrobneje spoznali epidemiologijo parazita in pogostnost različnih genotipov v slovenskem prostoru. Prav tako smo pričeli z vpeljevanjem molekularnih metod (veržna reakcija s polimerazo v realnem času), s katerimi želimo izboljšati diagnostiko črevesnih praživali. Okužbe s pri nas najpogostejšimi povzročitelji črevesnih parazitov, predvsem s praživaljo *Giardia intestinalis* in s *Cryptosporidium spp.*, ostajajo v mnogih primerih neprepoznane, predvsem zaradi premalo občutljivih klasičnih načinov diagnosticiranja. Z modernejšimi, molekularnimi metodami želimo proučiti, v kolikšni meri se diagnostika črevesnih parazitov z uporabo teh metod izboljša. Občutljivejše metode bi tudi znatno pripomogle k proučevanju načinov širjenja in virov okužbe s temi paraziti. Z vpeljevanjem molekularnih metod želimo v nadaljevanju raziskovalnega programa izboljšati tudi diagnostiko porajajočih se patogenih parazitov amebe *Entamoeba histolytica* in *Plasmodium spp.* Ti paraziti se pri nas sicer skoraj izključno pojavljajo pri popotnikih, ki se vračajo iz endemskih področij, vendar povzročajo pri ljudeh težke oblike bolezni. Hitra in občutljiva diagnostika okužb s temi patogeni je zato toliko bolj pomembna.

V letu 2010 smo nadaljevali tudi s preučevanjem biotskih, abiotskih in antropogenih dejavnikov, ki vplivajo na incidenco posameznih zoonoz v Sloveniji. Slovenija je država z eno najvišjih incidenc klopnega meningoencefalitisa (KME) v Evropi (14/100.000). Vbod klopa vrste *I. ricinus* je glavni način prenosa virusa KME, kot tudi nekaterih drugih patogenov (*Borrelia sp.*, *Anaplasma phagocytophilum*, *Babesia sp.*). V preteklih štirih letih smo na osmih lokacijah v Sloveniji s standardizirano metodo zastave vzorčili klope. Lokacije so se med seboj razlikovale po geografskih značilnostih (nadmorska višina, podnebje in biotop) in incidenci klopno prenosljivih patogenov. Vzorce klope vrste *I. ricinus* smo nato analizirali za prisotnost virusa KME. Dokazali smo povprečno stopnjo okužbe klopov z virusom KME okrog 0,3%. Pogostost okužbe klopov se je spreminjala glede na lokacijo vzorčenja in na leto vzorčenja. Na območjih z večjo incidenco klopnega meningoencefalitisa smo dokazali tudi večji odstotek okuženih klopov. V drugi študiji smo v klopah dokazali prisotnost bakterije *A. phagocytophilum*. Tudi tu se je pogostost okužbe klopov spreminjala glede na leto vzorčenja, in sicer smo v klopah, nabranih v letu 2005, dokazali 0,31% prekuženost, v klopah, nabranih v letu 2006 pa

0,63% prekuženost. Analiza sekvenc je dokazala prisotnost dveh genetskih linij bakterije *A. phagocytophilum* v klopih vrste *I. ricinus*. Poznavanje prisotnosti patogenov v klopih je pomembno za pravilno opredelitev območij, kjer je prisotno tveganje za okužbo s klopno prenosljivimi boleznimi.

## **5. Ocena stopnje realizacije zastavljenih raziskovalnih ciljev**

[Največ 3000 znakov vključno s presledki \(približno pol strani, velikosti pisave 11\)](#)

V preteklem obdobju smo na posamičnih projektih glede na raziskovalne sklope programa realizirali večino zastavljenih ciljev, ki smo jih opredelili v prijavi programa. Za dokazovanje protibakterijske učinkovitosti novih spojin smo testirali standardne kontrolne seve in klinične izolate z makrodilucijsko metodo; zbirali smo bakterijske izolate in podatke o bolnikih; vršili smo identifikacijo in testiranje občutljivosti/odpornosti bakterijskih sevov, analizo kliničnih in epidemioloških podatkov, izbirali smo primerne metode (PCR, PFGE, klasično sekveniranje), prenašali nove metode (pirosekveniranje) v državo, ter uvajali nove, molekularne metode; izvajali smo prve poskuse na izdelanih eksperimentalnih modelih, ki naj bi s tehnološkega vidika potrdili možnosti za izvedbo raziskav; nadaljevali smo z zbiranjem sevov *H. pylori* izoliranih iz okuženih bolnikov, zbiranje vzorcev krvi bolnikov z nevrosifilisom in s sarkoidozo, vzorcev krvi kontrolnih skupin ter vzorce potencialnih biološko aktivnih snovi in izvajali preliminarne poskuse; dokazovali smo človeške in živalske viruse iz kužnin, hrane in vode; preizkušali smo izdelane delovne protokole za detekcijo različnih virusov; analizirali smo zbrane virusne seve; izvajali smo genotipizacijo in identifikacijo novih virusnih tipov; uvedli smo nove, moderne metode za detekcijo zoonotičnih agensov iz kužnin in vzorcev živali ter naravnih prenašalcev; izvajali smo terensko delo (zbiranje vzorcev v naravnem okolju). Sprotno smo poročali o novih dognanjih na strokovnih srečanjih in v strokovni literaturi. Pripravili smo letno poročilo o rezultatih dela.

## **6. Utemeljitev morebitnih sprememb programa raziskovalnega programa**

[V primeru bistvenih odstopanj in sprememb od predvidenega programa raziskovalnega programa, kot je bil zapisan v predlogu raziskovalnega programa oziroma v primeru sprememb, povečanja ali zmanjšanja sestave programske skupine v letu 2010. V primeru, da sprememb ni bilo, to navedite. Največ 6.000 znakov vključno s presledki \(približno ena stran, velikosti pisave 11\).](#)

Sprememb v načrtu raziskovalnega programa ni bilo.

## **7. Najpomembnejši znanstveni rezultati programske skupine**

[Navedite največ pet najpomembnejših znanstvenih rezultatov programske skupine, ki so nastali v času trajanja programa v okviru raziskovalnega programa, ki je predmet poročanja. Za vsak rezultat navedite naslov v slovenskem in angleškem jeziku \(največ 150 znakov vključno s presledki\), rezultat opišite \(največ 600 znakov vključno s presledki\) v slovenskem in angleškem jeziku, navedite, kje je objavljen \(največ 500 znakov vključno s presledki\), izberite ustrezno šifro tipa objave po Tipologiji dokumentov/del za vodenje bibliografij v sistemu COBISS ter napišite ustrezno COBISS.SI-ID številko bibliografske enote.](#)

Navedeni rezultati bodo objavljeni na spletni strani <http://sicris.izum.si/>.

**NASLOV:** Opredelitev normalne bakterijske flore ob zobnih vsadkih pri delno ali popolnoma brezzobih bolnikih.

**OPIS:** Opredelili smo normalno bakterijsko floro in prisotnost parodontopatogenih bakterij ob zobnih vsadkih in jo primerjali s periodontalno floro, ali pri popolnoma brezzobih bolnikih z alveolarno gingivalno floro. Ugotovili smo, da ustni streptokoki predstavljajo prevladujočo bakterijsko floro so v zdravih žepih ob vsadkih. Pri delno brezzobih bolnikih okoli zobnih vsadkov najdemo tudi parodontopatogen bakterije, medtem, ko jih pri popolnoma brezzobih bolnikih ob vsadkih ni.

**OBJAVLJENO V:** KOČAR M, SEME K, HREN IHAN N. Int J Oral Maxillofac Implants 2010; 25: 690-698.

**TIPOLOGIJA:** 1.01 - Izvirni znanstveni članek

**COBISS.SI-ID:** [27269081](#)

**NASLOV (ANG):** Characterization of the normal bacterial flora in peri-implant sulci of partially and completely edentulous patients.

**OPIS (ANG):** The aim of the study was to characterize the normal bacterial flora and evaluate the presence of periodontopathogenic bacteria around dental implants and to correlate them with the periodontal flora or, in completely edentulous patients, the alveolar gingival flora. In healthy peri-implant sulci, oral streptococci constitute the predominant bacterial flora. In partially edentulous patients four periodontopathogenic bacteria were detected around implants, and none of these bacteria were found around implants in completely edentulous patients.

**NASLOV:** Sinteza in protibakterijska učinkovitost spojin 5-ylidenethiazolidin-4-ones and 5-benzylidene-4,6-pyrimidinediones.

**OPIS:** Članek opisuje sintezo novih protimikrobnih spojin in preučevanje občutljivosti bakterij, tudi odpornih proti dosedanjim antibiotikom, za te spojine. Nekatere od preiskovanih spojin so pokazale aktivnost proti bakterijam *S. aureus* (občutljivim za meticilin) in tudi tistim odpornim proti meticilinu-MRSA. Nobena od preučevanih spojin ni inhibirala rasti Gram negativnih bakterij *E. coli* ali *P. aeruginosa*.

**OBJAVLJENO V:** TOMAŠIĆ T, ZIDAR N, MUELLER-PREMRU M, KIKELJ D, PETERLIN MAŠIČ L. Eur J Med Chem 2010; 45: 1667-1672.

**TIPOLOGIJA:** 1.01 - Izvirni znanstveni članek

**COBISS.SI-ID:** [2752113](#)

**NASLOV (ANG):** Synthesis and antibacterial activity of 5-ylidenethiazolidin-4-ones and 5-benzylidene-4,6-pyrimidinediones.

**OPIS (ANG):** 5-Benzylidenethiazolidin-4-ones and 5-benzylidenepyrimidine-4,6-diones (compounds **1–9**), and rhodanine derivatives **10** and **11** were synthesized and assayed in vitro for their antimicrobial activity against four standard bacterial strains. Compound (**1**) inhibited the growth of *S. aureus* at 0.5 µg/mL and MRSA at 32 µg/mL. Stronger antimicrobial activity against *S. aureus* was observed for compounds bearing the rhodanine ring than those containing other heterocyclic moieties. Neither of the compounds **1–11** inhibited the growth of Gram-negative bacteria *E. coli* or *P. aeruginosa*.

**NASLOV:** Antikriptokokna citotoksičnost mišjih neadheriranih celic je posredovana s perforinom pa tudi od perforina neodvisna.

**OPIS:** Inhibicija rasti *C. neoformans* je posledica tako nespecifičnega antikriptokoknega odziva neadheriranih mišjih imunskih celic, ki je posredovan s perforinom kot tudi specifičnih mehanizmov citotoksičnosti, ki niso posredovani s perforinom. To so osnovna spoznanja, ki lahko prispevajo k pripravi cepiva.

**OBJAVLJENO V:** PETKOVIC LP, ARSENIJEVIC VA, SKVARC M, KOPITAR A, KOTNIK V, SIMCIC S, WRABER B, MATOS T, , IHAN A. *Mycologia* 2010;102(3):552-559.

**TIPOLOGIJA:** 1.01 - Izvirni znanstveni članek

**COBISS.SI-ID:** [27334617](#)

**NASLOV (ANG):** Anticryptococcal cytotoxicity of murine non-adherent cells is perforin and non-perforin mediated.

**OPIS (ANG):** Determination whether prior exposure to the cryptococcal antigens enhances anticryptococcal activity of cytotoxic cells in mice and the contribution of perforin- and nonperforin-mediated cytotoxicity of NK and T cells in growth inhibition of *C. neoformans* was studied. Anticryptococcal activity of the NA cells obtained from immunized mice after in vitro incubation with cryptococcal antigens was perforin and nonperforin mediated. In mice a nonperforin-mediated pathway of anticryptococcal cytotoxicity can be induced by immunization.

**NASLOV:** Dokaz in molekularna opredelitev norovirusov in sapovirusov pri asimptomatskih prašičih in govedu na slovenskih farmah.

**OPIS:** V tej objavi smo v Sloveniji prvič predstavili molekularne značilnosti norovirusov in sapovirusov pri prašičih in govedu v Sloveniji. Noroviruse smo določili le pri prašičih iz ene farme in so bili manj raznoliki kot sapovirusi, katere smo uspeli dokazati v petih različnih farmah in smo jih v filogenetski analizi uvrstili v štiri različne genotipe. Raziskava predstavlja pomembne podatke raznolikosti norovirusov in sapovirusov predvsem pri zdravih živalih, ki predstavljajo morebiten rezervoar novih porajajočih se virusnih sevov.

**OBJAVLJENO V:** ZIMŠEK MIJOVSKI J, POLJŠAK-PRIJATELJ M, STEYER A, BARLIČ-MAGANJA D, KOREN S. *Infect. Genet. Evol.*, 2010, 10: 413-420.

**TIPOLOGIJA:** 1.01 - Izvirni znanstveni članek

**COBISS.SI-ID:** [26729945](#)

**NASLOV (ANG):** Detection and molecular characterisation of noroviruses and sapoviruses in asymptomatic swine and cattle in Slovenian farms.

**OPIS (ANG):** Molecular characteristics of animal norovirus and sapovirus strains were presented for the first time in Slovenia. Noroviruses were detected only in pigs located in one specific farm. They were showing less genetic diversity compared to sapoviruses. Sapoviruses were detected on 5 different farms and according to the phylogenetic analysis they were grouped into four distinct genotypes. The study presents important information of norovirus and sapovirus diversity in healthy animals, which are supposed to be a possible reservoir of new emerging viruses.

**NASLOV:** Vpliv imunskih mehanizmov in virusnega bremena na patogenezo Krimsko-Kongoške hemoragične mrzlice.

**OPIS:** V raziskavi, v katero smo vključili 46 bolnikov s krimsko-kongoško hemoragično mrzlico, ki so bili med leti 2001 in 2007 zdravljeni na Kosovu, smo potrdili značilno povezavo med višjimi koncentracijami virusnega bremena in težjim potekom okužbe. Ugotovili smo, da koncentracije virusnega bremena  $10^8$  kopij RNA/ml vzorca in višje kažejo na življenjsko nevarno okužbo. Dokazali smo, da so višje koncentracije citokinov IL-10, INF- $\gamma$  in TNF- $\alpha$  povezane s težjim potekom bolezni, ter, da so koncentracije omenjenih citokinov sorazmerne s koncentracijami virusnega bremena.

**OBJAVLJENO V:** SAKSIDA A, DUH D, WRABER-HERZOG B, DEDUSHAJ I, AHMETI S, AVŠIČ-ŽUPANC T.. *Clinical and vaccine immunology*, 2010, letn. 17, št. 7, str. 1086-1093.

**TIPOLOGIJA:** 1.01 - Izvirni znanstveni članek

**COBISS.SI-ID:** [27118553](#)

**NASLOV (ANG):** Interacting roles of immune mechanisms and viral load in the pathogenesis of Crimean-Congo Hemorrhagic Fever

**OPIS (ANG):** In this study, which included 46 patients with acute Crimean-Congo haemorrhagic fever, hospitalized in Kosovo between 2001 and 2007, we showed that viral load seems to be strongly related to the severity and outcome of the disease. We found that virus concentrations of  $10^8$  copies RNA/ml of sample or higher indicate a poor prognosis. We demonstrated that higher concentrations of IL-10, INF- $\gamma$  and TNF- $\alpha$  cytokines are associated with a more severe course of the disease. In addition, a positive linear dependence between viral load and these cytokines was observed.

#### **8. Najpomembnejši družbeno-ekonomsko relevantni rezultati programske skupine**

Navedite največ pet najpomembnejših družbeno-ekonomsko relevantnih rezultatov programske skupine, ki so nastali v času trajanja programa v okviru raziskovalnega programa, ki je predmet poročanja. Za vsak rezultat navedite naslov v slovenskem in angleškem jeziku (največ 150 znakov vključno s presledki), rezultat opišite (največ 600 znakov vključno s presledki) v slovenskem in angleškem jeziku, izberite ustrezen rezultat, ki je v Šifrantu raziskovalnih rezultatov in učinkov (Glej: <http://www.arrs.gov.si/sl/gradivo/sifranti/sif-razisk-rezult.asp>), navedite, kje je rezultat objavljen (največ 500 znakov vključno s presledki), izberite ustrezno šifro tipa objave po Tipologiji dokumentov/del za vodenje bibliografij v sistemu COBISS ter napišite ustrezno COBISS.SI-ID številko bibliografske enote.

Navedeni rezultati bodo objavljeni na spletni strani <http://sicris.izum.si/>.

**NASLOV:** Izzivi raziskav mikroorganizmov v medicini in odmevnejši dosežki v slovenskih raziskavah.

**OPIS:** T. Avšič-Županc je imela na svečani akademiji ob 50-letnici društva slovenskih mikrobiologov (SMD) vabljen predavanje, ki ga je pripravila s kolegicama T. Matos in M. Muller-Premru. V predavanju je prikazala pregled največjih strokovnih dosežkov in izzivov za raziskave v klinični mikrobiologiji na svetovni ravni, kakor tudi v Slovenskem prostoru v zadnjih desetih letih.

**ŠIFRA:** B.04

**OBJAVLJENO V:** AVŠIČ-ŽUPANC T, MÜLLER-PREMUR M, MATOS T. V: RASPOR P, MATOS T(urednika). *Mikrobiologija od včeraj za jutri : 50 let SMD, Ljubljana, 24. november 2010*, Ljubljana: Slovensko mikrobiološko društvo, 2010, str. 81-92.

**TIPOLOGIJA:** 1.07 Objavljeni strokovni prispevek na konferenci (vabljen predavanje)

**COBISS.SI-ID:** [27857625](https://www.cobiss.si/urn:nbn:si:coibis:27857625)

**NASLOV (ANG):** The research challenges and achievements of Slovenian researchers in medically important microorganisms

**OPIS (ANG):** T. Avšič-Županc had an invited lecture at the academia during the 50-years celebration of the Slovenian Society of Microbiology, prepared jointly with colleagues T. Matos and M. Muller-Premru. The lecture was an overview of the highlights in worldwide and Slovenian research and achievements in clinical microbiology in the past ten years.

**NASLOV:** Hantavirusne okužbe v Sloveniji.

**OPIS:** T. Avšič-Županc je imela vabljen predavanje na svetovni konferenci o hantavirusih in boleznih, ki jih povzročajo v sekciji Epidemilogija. V predavanju je prikazala pregled 25-letnega raziskovalnega dela na področju hantavirusov in HFRS v Sloveniji s posebnim poudarkom na analizi epidemioloških, kliničnih, viroloških in ekoloških raziskovalnih rezultatov.

**ŠIFRA:** B.03

**OBJAVLJENO V:** AVŠIČ-ŽUPANC T. *Hantavirus infections in Slovenia : VIII International Conference on HFRS, HPS & Hantaviruses, 20-22 May 2010, Athens*. 2010.

**TIPOLOGIJA:** 3.16 Vabljen predavanje na konferenci

**COBISS.SI-ID:** [27119577](https://www.cobiss.si/urn:nbn:si:coibis:27119577)

**NASLOV (ANG):** Hantavirus infections in Slovenia

**OPIS (ANG):** Invited lecture at the VIIIth International Conference on HFRS, HPS & Hantaviruses, three-annual world conference, was presented during the session Epidemiology by T. Avšič-Županc. She presented an overview of 25 years long research of Hantaviruses and HFRS presence in Slovenia with emphasize on epidemiological, clinical, virological and ecological investigations performed in Slovenia.

**NASLOV:** Novosti v virologiji in patogenezi okužbe s HIV.

**OPIS:** M. Poljak je imel vabljen predavanje na dvodnevnem mednarodnem simpoziju patologov v sekciji »Virusi in virusne bolezni«. V izčrpnem predavanju je podal pregled najnovejših ugotovitev svetovnih raziskav o poznavanju izvora virusa HIV in patogeneze okužbe s HIV.

**ŠIFRA:** B.04

**OBJAVLJENO V:** LUZAR B, VIZJAK A, VOLAVŠEK M, POPOVIČ M, FRANCHI A (uredniki). XLI. memorialni sestanek profesorja Janeza Plečnika z mednarodnim simpozijem, 2.-3. december 2010. Novosti v patologiji. V Ljubljani: Inštitut za patologijo, Medicinska fakulteta, 2010, str. 129-134.

**TIPOLOGIJA:** 1.08 Objavljeni znanstveni prispevek na konferenci

**COBISS.SI-ID:** [28008153](#)

**NASLOV (ANG):** Recent advances in virology and pathogenesis of HIV infection

**OPIS (ANG):** M. Poljak had an invited lecture at the two-day international symposium of pathologists during the session »Viruses and Viral Diseases«. He presented an extensive overview of the recent advances in virology and recognition of the origin of HIV virus and in pathogenesis of HIV infection.

**NASLOV:** Za karbapenem ne občutljive enterobakterije v Evropi: sklepi sestanka nacionalnih ekspertov.

**OPIS:** M. Muller-Premru je bila vabljen na sestanek nacionalnih ekspertov, ki ga je organiziral evropski center za nadzor bolezni (ECDC), kjer so zaradi izbruha in svetovnega širjenja za karbapenem neobčutljivih enterobakterij izdali sklepe o strategiji boja proti temu pomembnemu javno-zdravstvenemu problemu. Sklepe in strategijo so objavili v tedenskem glasilu ECDC-ja.

**ŠIFRA:** D.03

**OBJAVLJENO V:** GRUDMANN H, LIVERMORE DM, GISKE CG, CANTON R, ROSSOLINI GM, CAMPOS J, VATAPOULUS A, GNIADKOWSKI M, TOTH A, PFEIFER Y, JARLIER V, CARMELI Y, the CNSE Working group. *Euro surveill*, Nov. 2010, vol. 15, no. 46, str. 1-13.

**TIPOLOGIJA:** 1.01 Izvirni znanstveni članek

**COBISS.SI-ID:** [2405861](#)

**NASLOV (ANG):** Carbapenem-non-susceptible Enterobacteriaceae in Europe: conclusions from a meeting of national experts.

**OPIS (ANG):** Since NDM-1 strains are repeatedly being imported into Europe, a consultation of experts from 31 countries set out to identify the gaps in diagnostic and response capacity, to index the magnitude of carbapenem-non-susceptibility across Europe using a novel five-level staging system, and to provide elements of a strategy to combat this public health issue in a concerted manner. M. Muller-Premru was invited as an expert from Slovenia.

**NASLOV:** Imunološki priročnik

**OPIS:** Učbenik Imunologija – priročnik za vaje je namenjen študentom, ki poslušajo imunologijo na dodiplomskem študiju. Vaje v učbeniku prikazujejo osnovne postopke, ki se uporabljajo pri vsakodnevem diagnostičnem ter raziskovalnem delu v imunološkem laboratoriju. Vsebina je

razdeljena tako, da posamezne celote ustrezajo študijskim poglavjem. V priročniku uvajamo novost, to je, da določene teme obravnavamo problemsko.

**ŠIFRA:** A.08

**OBJAVLJENO V:** KOTNIK V, ČURIN-ŠERBEC V, PRETNAR-HARTMAN K, IHAN A, JERAS M, KOPITAR AN, MALOVRH T, SIMČIČ S, STOPINŠEK S, SKVARČ M, VIDAN-JERAS B, WRABER-HERZOG B. Imunološki priročnik. Ljubljana: Medicinska fakulteta, Inštitut za mikrobiologijo in imunologijo, Katedra za mikrobiologijo in imunologijo, 2010. 194 str. ISBN 978-95-314-0792-2

**TIPOLOGIJA:** 2.06 Enciklopedija, slovar, leksikon, priročnik, atlas, zemljevid

**COBISS.SI-ID:** [27465689](#)

**NASLOV (ANG):** Immunology manual

**OPIS (ANG):** Immunology handbook is a manual designed for undergraduate students attending the course of Immunology. Exercises in the manual representing basic procedures that are used in daily routine diagnostics and in a research work in an immunology laboratory. Contents include chapters - all relevant to the study material of the subject. The novelty of the manual is that some themes are problem based study oriented.

## 9. Drugi pomembni rezultati programske skupine

[Navedite rezultate raziskovalnega programa v primeru, da katerega od rezultatov ni mogoče navesti v točkah 7 ali 8 \(npr. ker se ga v sistemu COBISS ne vodi\). Največ 2.000 znakov vključno s presledki.](#)

A.01 Članek – M. Poljak in B. Kocjan sta na povabilo ugledne mednarodne revije napisala najobsežnejši pregledni članek o komercialnih metodah za diagnostiko okužb z alfa HPV. V članku sta natančno opisala principe in najpomembnejše evaluacije 43 različnih komercialnih metod za diagnostiko alfa HPV.

Objavljeno v: Poljak M, Kocjan BJ. Commercially available assays for multiplex detection of alpha human papillomaviruses. *Exp Rev Anti Infect Ther* 2010; 8: 1139-62.

C.04 Uredništvo mednarodne revije – A. Ihan, V. Kotnik, M. Poljak: Uredniki (Editors) mednarodne revije *Acta Dermatovenerologica APA*. *Acta Dermatovenerologica APA* je mlada znanstvena revija, ki objavlja originalna znanstvena dela s področja dermatologije in spolno prenosljivih bolezni. Po trdem večletnem delu glavnega in vseh drugih urednikov je revija leta 2005 postala prva in za enkrat edina medicinska revija, ki so jo ustanovili slovenski raziskovalci in jo citira Pubmed/Medline.

C.04 Uredništvo mednarodne revije – V. Kotnik: urednik (editor) mednarodne revije *Central European Journal of Immunology*, ki jo abstrahirajo: ISI Master Journal List, Excerpta Medica, Chemical Abstracts CAS, Scopus, Index Copernicus (IC) in ima IC vrednost za leto 2010: 9,00.

C.04 Uredništvo mednarodne revije – T. Avšič-Županc: področni urednik (associate editor) v mednarodni reviji *Clinical Microbiology and Infection (CMI)*. CMI je vodilna znanstvena revija s področja v Evropi, ki mesečno objavlja prispevke o bazičnih in aplikativnih raziskavah v mikrobiologiji, virologiji, parazitologiji, imunologiji in epidemiologiji ter o zdravljenju in diagnostiki infekcijskih bolezni. Revija ima IF (2010) 4,041.

F.15 Razvoj novega informacijskega sistema/podatkovnih baz - člani programske skupine so sodelovali pri oblikovanju podatkovne baze o klopih in klopno prenosljivih patogenih v tropskem in



subtropskem pasu. Podatkovna baza zagotavlja pregled objavljene literature in sistem organizacije podatkov za lažjo analizo.

#### 10. Zaključena mentorstva članov programske skupine pri vzgoji kadrov

Za raziskovalce, ki niso habilitirani, so pa bili mentorji mladim raziskovalcem, se vpiše ustrezen podatek samo v stolpec MR

Vrsta izobraževanja	Št. mentorstev	Od tega mladih raziskovalcev
- znanstveni magisterij	1	
- doktorat znanosti	4	
Skupaj	5	

#### 11. Zaposlitev vzgojenih kadrov po usposabljanju

Organizacija zaposlitve	Št. doktorjev znanosti	Št. magistrov znanosti
- univerze in javni raziskovalni zavodi	1	1
- gospodarstvo	1	
- javna uprava	1	
- drugo	1	
Skupaj	4	1

#### 12. Vključenost raziskovalcev iz podjetij in gostovanje raziskovalcev, podoktorandov ter študentov iz tujine, daljše od enega meseca

Sodelovanje v programski skupini	Število
- raziskovalci-razvijalci iz podjetij	
- uveljavljeni raziskovalci iz tujine	
- podoktorandi iz tujine	
- študenti, doktorandi iz tujine	1

Skupaj	1
--------	---

### 13. Vključenost v raziskovalne programe Evropske unije in v druge mednarodne raziskovalne in razvojne programe ter drugo mednarodno sodelovanje v letu 2010

Navedite oziroma naštejite konkretne projekte. Največ 12.000 znakov vključno s presledki

#### Evropski projekti FP:

EDEN - Emerging Disease in a Changing European Environment - FP6 IP GOCE (Contract No. 010284) (T. Avšič-Županc)

PathogenCombat - Control and Prevention of Emerging and Future Pathogens - FP6 IP Food Quality and Safety (Contract No. 007081) (T. Avšič-Županc)

ICTTD-3 - Integrated Consortium on Ticks and Tick-borne disease - FP6 CA INSERA-INCO (Contract No. 510561) (T. Avšič-Županc)

EuropeHIVResistance FP6-LSHP-CT-2006-518211 ( M Poljak)

Maramaii - Development of Innovative and Healthful Marama Bean (*Tylosema esculentum*) Products Targeting Niche Markets - FP6 INCO (Project No. 032059)(M Poljak)

ARBO-ZOONET - International Network for Capacity Building for the Control of Emerging Viral Vector Borne Zoonotic Diseases FP7 (Project No. 211757) (T. Avšič-Županc)

EVA – European Virus Archive FP7 (Project No. 228292) (T.Avšič-Županc)

CHAIN - Collaborative HIV and Anti-HIV Drug Resistance Network FP7 (Project No. 223131) (M.Poljak)

CCH Fever – Crimean Congo Hemorrhagic Fever; Modern Approaches to Diagnostics, Surveillance, Prevention, Therapy and Preparedness - FP7 (Project No. 260427) (T. Avšič – Županc)

#### Mednarodni projekti:

ENIVD - European Network of Imported Viral Disease - DG SANCO (Contract No. 2004206) (T. Avšič-Županc)

EU-ROTA-NET - "Rotavirus Surveillance in Europe: Determining the Diversity of Co-circulating Rotavirus Strains in Consecutive Rotavirus Seasons" (M. Poljšak-Prijatelj).

EARSS - European Antimicrobial Resistance Surveillance System (agreement SI2.123794, contractor National Institute of Public Health and Environment, Bilthoven, Nizozemska), ([www.earss.rivm.nl](http://www.earss.rivm.nl))

Insight Into the Immunopathogenesis of Hemorrhagic Fever with Renal Syndrome - CRDF Funding Program NIAIDCEE (U.S. Civilian Research and Development Foundation - Award no. SIBI-2964 – LJ-09) (T. Avšič-Županc)

#### Bilateralni projekti:

BI-HR/09-10-017 - Molekularna epidemiologija okužbe s HIV in odpornost na antiretrovirusna zdravila (M.Poljak)

BI-BG/09-10-014 - Genetske raznolikosti rotavirusov: izziv za rotavirusno cepivo? (A. Steyer)

BI-SR/10-11-023 - Razširjenost vrst *Borrelia burgdorferi* sensu lato, povzročiteljice lymške borelioze v Sloveniji in Srbiji (E. Ružič-Sabljić)

BI-HR/10-11-017 - Serološka in molekularna opredelitev sevov leptospira sp. (E. Ružič-Sabljić)

### **Mednarodna sodelovanja:**

COST št. 929 "A European Network for Environmental and Food Virology" ( A. Steyer – član upravnega odbora).

### **14. Vključenost v projekte za uporabnike, ki so v letu 2010 potekali izven financiranja ARRS**

Navedite konkretne projekte, kot na primer: industrijski projekti, projekti za druge naročnike, državno upravo, občine ipd. in ne sodijo v okvir financiranja pogodb ARRS. Največ 9.000 znakov vključno s presledki.

### **Ciljni raziskovalni programi - CRP**

V4-0513 - Vpliv kakovostno pridelanih jabolk in orehov na človeški organizem v zdravju in bolezni (B. Wraber)

V4-0512 - Prisotnost mikrobioloških, farmacevtskih in genotoksičnih onesnaževalcev v pitni, površinski vodi ter vodi individualnih zajetih (A. Steyer)

V4-0477 - Rezervoarji in vektorji, sistemi preprečevanja pojava in načini širjenja Coxiella burnetii pri živalih (T. Avšič-Županc )

V4-0474 - Podnebne spremembe in preučevanje pojavnosti ter karakterizacija virusa Zahodnega Nila pri pticah in dvoriščni perutnini v Sloveniji (T. Avšič-Županc )

V4-2010 – Odpornost proti antibiotikom pri bakterijah živalskega izvora (K. Seme)

### **Pogodbe o raziskovalno razvojnem sodelovanju z ministrstvi:**

MORS-URZS - Strokovno svetovanje in ukrepanje v primeru napada z orožji ali sredstvi za množično uničevanje ter s klasičnimi terorističnimi sredstvi (šifra - 404-09-35/2006-1) (T. Avšič-Županc)

MZZ-SZO - Delovanje kolaborativnega centra za arboviruse in hemoragične mrzlice (pogodba 2711-06-2274-01) (T. Avšič-Županc)

### **15. Opisno poročilo o porabi sredstev, pridobljenih na podlagi dodatnega letnega sofinanciranja zaradi mednarodnega sodelovanja (sodelovanje v projektih okvirnih programov EU) v letu 2010**

Izpolnijo izvajalke raziskovalnega programa, prejemnice sredstev iz naslova dodatnega letnega sofinanciranja raziskovalnega programa zaradi mednarodnega sodelovanja (sodelovanja v projektih okvirnih programov Evropske unije, na podlagi 13. čl. Pravilnika o ocenjevanju in financiranju raziskovalnih in infrastrukturnih programov – veljavnega do 21.1.2011). Izvajalka, ki je na podlagi pogodbe prejela sredstva iz navedenega naslova, vsebinsko opiše porabo prejetih sredstev pri izvajanju tega raziskovalnega programa. V primeru, da so bile v okviru raziskovalnega programa prejemnice sredstev različne izvajalke, vsaka pripravi vsebinsko poročilo za svoj delež pogodbenih sredstev. Vodja raziskovalnega programa poskrbi, da je vsebinsko poročilo, ločeno za vsako izvajalko, vključeno v navedeno točko poročila. Največ 2.000 znakov vključno s presledki.

Dodatna sredstva dodeljena zaradi mednarodnega sodelovanja v okviru EU smo uporabili izključno za materialna in investicijska sredstva pri raziskavah, ki so vezane na ustrezne projekte 6. OP EU: EDEN - Emerging Disease in a Changing European Environment - FP6 IP GOCE (Contract No. 010284); PathogenCombat - Control and Prevention of Emerging and Future Pathogens - FP6 IP Food Quality and Safety (Contract No. 007081); ICTTD-3 - Integarted Consortium on Ticks and Tick-borne disease - FP6 CA INSERA-INCO (Contract No. 510561); EuropeHIVResistance FP6-LSHP-CT-2006-518211;

Maramaii - Development of Innovative and Healthful Marama Bean (*Tylosema esculentum*) Products Targeting Niche Markets - FP6 INCO (Project No. 032059) in 7. OP EU: ARBO-ZOONET - International Network for Capacity Building for the Control of Emerging Viral Vector Borne Zoonotic Diseases FP7 (Project No. 211757); EVA – European Virus Archive FP7 (Project No. 228292); CHAIN - Collaborative HIV and Anti-HIV Drug Resistance Network FP7 (Project No. 223131); CCH Fever – Crimean Congo Hemorrhagic Fever; Modern Approaches to Diagnostics, Surveillance, Prevention, Therapy and Preparedness - FP7 (Project No. 260427), kjer raziskovalci programske skupine Odnosi parazitskega obstajanja sodelujejo kot partnerji.

#### **16. Opisno poročilo o porabi sredstev, pridobljenih na podlagi dodatnega letnega sofinanciranja zaradi povečane raziskovalne aktivnosti v Republiki Sloveniji in EU v letu 2010**

Izpolnijo izvajalke raziskovalnega programa, prejemnice sredstev iz naslova dodatnega letnega sofinanciranja raziskovalnega programa zaradi povečane raziskovalne aktivnosti v Republiki Sloveniji in EU (na podlagi 15a. čl. Pravilnika o ocenjevanju in financiranju raziskovalnih in infrastrukturnih programov – veljavnega do 21.1.2011). Izvajalka, ki je na podlagi pogodbe prejela sredstva iz navedenega naslova, vsebinsko opiše porabo prejetih sredstev pri izvajanju tega raziskovalnega programa. V primeru, da so bile v okviru raziskovalnega programa prejemnice sredstev različne izvajalke, vsaka pripravi vsebinsko poročilo za svoj delež pogodbenih sredstev. Vodja raziskovalnega programa poskrbi, da je vsebinsko poročilo, ločeno za vsako izvajalko, vključeno v navedeno točko poročila. Največ 2.000 znakov vključno s presledki

Programska skupina ODNOSI PARAZITSKEGA OBSTAJANJA je zaradi pojava novega virusa influence H1N1, ki je povzročil pandemijo gripe v letih 2009-2010, dopolnila program načrtovanih raziskav predvsem v VIROLOŠKEM SKLOPU programa. Posamezni raziskovalci na programu so del študije, ki preučuje virusne okužbe dihal, dopolnili tako, da so poleg vseh nedavno odkritih respiratornih virusov preučevali tudi trenutni pandemični virus gripe. Študija je potekala tako iz epidemiološkega, kakor tudi iz virološkega vidika. Z dobro načrtovano študijo v sodelovanju s kliniki UKC in uporabo najsodobnejših molekularnih metod smo prvič pridobiti vpogled v molekularno epidemiološko stanje na področju razširjenosti pandemične oblike virusa influence, kakor tudi vseh ostalih respiratornih virusov. Delni podatki študije so bili že prikazani na strokovnih srečanjih in bodo odločilno vplivali na diagnostično in terapevtsko strategijo pri obravnavi teh okužbv bodoče.

#### **17. Opisno poročilo o porabi sredstev, pridobljenih na podlagi dodatnega letnega sofinanciranja zaradi sodelovanja v pedagoškem procesu v letu 2010**

Izpolnijo izvajalke raziskovalnega programa, prejemnice sredstev iz naslova dodatnega letnega sofinanciranja raziskovalnega programa zaradi sodelovanja v pedagoškem procesu (na podlagi 14. čl. Pravilnika o ocenjevanju in financiranju raziskovalnih in infrastrukturnih programov – veljavnega do 21.1.2011). Izvajalka, ki je na podlagi pogodbe prejela sredstva iz navedenega naslova, vsebinsko opiše porabo prejetih sredstev pri izvajanju tega raziskovalnega programa. V primeru, da so bile v okviru raziskovalnega programa prejemnice sredstev različne izvajalke, vsaka pripravi vsebinsko poročilo za svoj delež pogodbenih sredstev. Vodja raziskovalnega programa poskrbi, da je vsebinsko poročilo, ločeno za vsako izvajalko, vključeno v navedeno točko poročila. Največ 2.000 znakov vključno s presledki.

V programski skupini ODNOSI PARAZITSKEGA OBSTAJANJA, ki obsega veliko število raziskovalcev, ki raziskujejo številna področja mikrobiologije in imunologije, sodelujejo tudi pedagoški delavci, učitelji na UL-MF. Visokošolski učitelji - raziskovalci programa Odnosi parazitskega obstajanja so priznani in uveljavljeni vodje-raziskovalci, ki s svojimi sodelavci in raziskovalnim delom programske skupine znatno vplivajo tudi na razvoj dodiplomskega in podiplomskega pouka iz širšega področja biomedicinskih znanosti, ki se vrši na različnih fakultetah Univerze v Ljubljani (Medicinska fakulteta, Biotehniška fakulteta, Fakulteta za farmacijo, Fakulteta za kemijo in kemijsko tehnologijo). V sklopu dodiplomskega študija je v letu 2010 v laboratorijih MF-IMI, pod mentorstvom raziskovalcev-učiteljev programske skupine, opravilo in zaključilo diplomsko delo 21 študentov. Raziskovalci-učitelji so bili v minulem letu mentorji 1 zaključenemu magisteriju in 4 doktorskim disertacijam. Učitelji in asistenti so v letu 2010 prispevali 1 univerzitetni učbenik: LOGAR J. Parazitologija človeka. 1. izd. Radovljica: Didakta, 2010. 261 str. [COBISS.SI-ID [249864192](#)]; in dva priročnika za vaje CERAR T, ŠPIK V, FURLAN M, RUŽIČ-SABLIJČ E, STEYER A, STRAŠEK K, ŠOBA B. Praktikum iz mikrobiologije za študente farmacije, univerzitetni program. Ljubljana: Inštitut za mikrobiologijo in imunologijo, Medicinska fakulteta, 2010. 147 str. [COBISS.SI-ID [249998080](#)] in KOTNIK V, ČURIN-ŠERBEC V, PRETNAR-HARTMAN K, IHAN A, JERAS M, KOPITAR AN, MALOVRH T, SIMČIČ S, STOPINŠEK S, SKVARČ M, VIDAN-JERAS B, WRABER-HERZOG B. Imunološki priročnik. Ljubljana: Medicinska fakulteta, Inštitut za mikrobiologijo in imunologijo, Katedra za mikrobiologijo in imunologijo, 2010. 194 str. [COBISS.SI-ID [27465689](#)]. Učinki kvalitetnega dela raziskovalcev se poleg številnih objav kažejo tudi z mnogimi vabljenimi predavanji na domačih in mednarodnih srečanjih.

## **18. Ocena tehnološke zrelosti rezultatov programa in možnosti za njihovo implementacijo v praksi**

Opišite možnosti za uporabo rezultatov v praksi. Opišite izdelke oziroma tehnologijo in potencialne trge oziroma tržne niše, v katere sodijo. Ocenite dodano vrednost izdelkov, katerih osnova je znanje raz vito v okviru programa, oziroma dodano vrednost na zaposlenega, če jo je mogoče oceniti (na primer v primerih, ko je rezultat izboljšava obstoječih tehnologij oziroma izdelkov). Največ 3.000 znakov vključno s presledki.

Rezultati analize ugotavljanja povezave med porabo antibiotikov in razvojem odpornosti proti antibiotikom pri bakterijskih povzročiteljih bolnišničnih okužb so vsekakor osnova za sprejem novih doktrin predpisovanja antibiotikov in nadzora njihove uporabe. Z retrospektivnim spremljanjem bakterijske odpornosti in upoštevanjem uvedbe različnih režimov predpisovanja antibiotikov, smo preverjali učinkovitost različnih ukrepov za preprečevanje širjenja bakterijske odpornosti proti antibiotikom, uvedenih v bolnišnici. Ugotovili smo, da je ukrep predpisovanja antibiotikov, ki je pod izključnim nadzorom infektologov zelo učinkovit pri zmanjševanju porabe antibiotikov.

V Sloveniji smo prvič pregledali površinske in podtalne vodne vire na enterične viruse in presenetljivo ugotovili relativno visoko stopnjo kontaminacije. Rezultate naše raziskave smo predstavili tudi strokovni javnosti v Sloveniji, ki je pristojna za sprejemanje ustreznih ukrepov pri preprečevanju okužb z vodo in hrano. Predstavili smo tudi predlagano metodo za testiranje pitnih vod na enterične viruse, s katero bi lahko na hiter način ugotovili morebitno kontaminacijo pitnih vod z enteričnimi virusi in s tem preprečili morebitne okužbe.

Z zbranimi podatki in modernimi diagnostičnimi testi smo v Sloveniji razvili široko diagnostiko okužb z respiratornimi virusi. Razvita diagnostika virusnih respiratornih okužb ima velik javno zdravstveni pomen. Pravilna in pravočasna diagnostika virusnih okužb dihal omogoča pravočasno zdravljenje s

protivirusnimi zdravili (npr. pri okužba z virusom infleunce A), zmanjšuje uporabo antibiotikov in omogoča izolacijo bolnikov za čas kužnosti.

**19. Ocenite, ali bi doseženi rezultati v okviru programa lahko vodili do ustanovitve spin-off podjetja, kolikšen finančni vložek bi zahteval ta korak ter kakšno infrastrukturo in opremo bi potrebovali.**

[Največ 1.000 znakov vključno s presledki](#)